

L5  
ABANSWER 1 OF 1 WE COPYRIGHT 2005 THE THOMSON CORP. STN  
DE 10036516 A UPAB: 2002041810/538157  
JUL 17 REC'D PCT/PTO 08 JUN 2005

NOVELTY - Preparation of (R)- or (S)-6,8-dihydroxyoctanoic acid esters (I) involves asymmetric hydrogenation of the corresponding 8-hydroxy-6-oxo-octanoic acid esters (II). (II) and 7,8-epoxy-6-oxo-octanoic acid esters (III) are new compounds.

DETAILED DESCRIPTION - Preparation of (R)- or (S)-6,8-dihydroxyoctanoic acid esters (I), of formula (R)-(I) or (S)-(I) respectively, involves asymmetric hydrogenation of the corresponding 8-hydroxy-6-oxo-octanoic acid esters of formula (II).

R1 = 1-20C alkyl, 3-12C cycloalkyl, 7-12C aralkyl or mono- or bicyclic aryl.

INDEPENDENT CLAIMS are included for:

(1) (II) and 7,8-epoxy-6-oxo-octanoic acid esters of formula (III) as new compounds; and

(2) preparation of (R)-(+)- or (S)-(-)- alpha -lipoic acid (IV), of formula (R)-(IV) or (S)-(IV) respectively, by preparing (S)-(I) or (R)-(I) respectively from (II) as described above, then reacting in organic solution with a sulfonic acid chloride in presence of a tertiary nitrogen base, reacting the obtained bis-sulfonic acid ester in a polar solvent with sulfur and an alkali metal sulfide to give an ester of (IV); and optionally converting the ester into the free acid (IV).

ACTIVITY - Antiinflammatory; Antipyretic; Analgesic; Antidiabetic; Neuroprotective; Virucide; Anti-HIV.

MECHANISM OF ACTION - Coenzyme in oxidative decarboxylation of alpha -ketocarboxylic acids.

USE - (I) are intermediates for (IV); and (II) and (III) are intermediates for (I). (IV) is a coenzyme in the oxidative decarboxylation of alpha -ketocarboxylic acids (e.g. pyruvic acid), and is useful as an antiphlogistic, antinociceptive (analgesic) and cytoprotective agent or in the treatment of diabetic polyneuropathy or diseases caused by HIV-1 or HTLV-III B viruses. In particular (R)-(IV) has predominantly antiphlogistic activity and (S)-(IV) predominantly antinociceptive activity.

ADVANTAGE - Both the (R)- and (S)-enantiomers of (I) can be prepared in high chemical and optical space-time yield from inexpensive starting materials. A route to pure enantiomers of (IV) without the need for an optical resolution stage is provided. Typically (R)- or (S)-(I) and (R)- or (S)-IV can be prepared in an optical yield of 90-99%.  
Dwg.0/0



18 BUNDESREPUB  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

12 Offenlegungsschrift  
10 DE 100 36 516 A 1

21 Aktenzeichen: 100 36 516.7  
22 Anmeldetag: 27. 7. 2000  
43 Offenlegungstag: 7. 2. 2002

51 Int. Cl. 7:  
C 07 D 303/16  
C 07 D 339/04  
C 07 C 69/716  
C 07 C 67/31  
C 07 C 69/67  
// C07M 7:00, C07D  
521/00

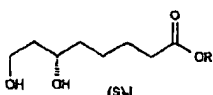
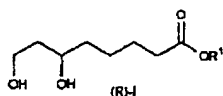
DE 100 36 516 A 1

71 Anmelder:  
ASTA MEDICA AG, 01277 Dresden, DE  
74 Vertreter:  
WUESTHOFF & WUESTHOFF Patent- und  
Rechtsanwälte, 81541 München

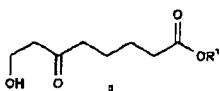
72 Erfinder:  
Gewald, Rainer, Dr., 01217 Dresden, DE  
56 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht  
zu ziehende Druckschriften:  
DE 36 29 116 A1  
EP 04 70 756 A2

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- 54 Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreinen 6,8-Dihydroxyoctansäureestern durch asymmetrische katalytische Hydrierung  
57 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der R<sup>1</sup> eine C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylgruppe, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkylgruppe, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>-Arylgruppe oder eine ein- oder zweikernige Arylgruppe bedeutet, bei dem man ein Keton der Formel II



worin R<sup>1</sup> die obige Bedeutung hat, asymmetrisch hydriert.

DE 100 36 516 A 1

[0007] Davon stellt die Razematspaltung über die Bildung von diastereomeren Salzen der  $\alpha$ -Liponsäure mit optisch aktivem  $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -Alanin (DE-OS 41 37 773.7, 16. 11. 91 und DE-OS 44 28 808.8, 30. 07. 94) die bisher wirtschaftlichste Variante dar. Da die Razematrennung erst auf der letzten Stufe der Synthesesequenz erfolgt, sind jedoch keine hohen Ausbeuten zu erzielen.

[0008] Die bekannten chemokatalytischen asymmetrischen Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreiner  $\alpha$ -Liponsäure (DE-OS 36 29 116.1, 27. 08. 86; DE-OS 197 09 069.1, 06. 03. 97; R. Zimmer et al., Tetrahedron: Asymmetry 2000, 11, 879) sind wegen der hohen Kosten der Ausgangsverbindungen unwirtschaftlich.

[0009] Aufgabe der Erfindung ist es deshalb, wahlweise die zu beiden Enantiomeren der  $\alpha$ -Liponsäure führenden 6,8-Dihydroxyoctansäureester (R)-I und (S)-I in hoher chemischer und optischer Raum-Zeit-Ausbeute bei Verwendung kostengünstiger Ausgangsstoffe zugänglich zu machen.

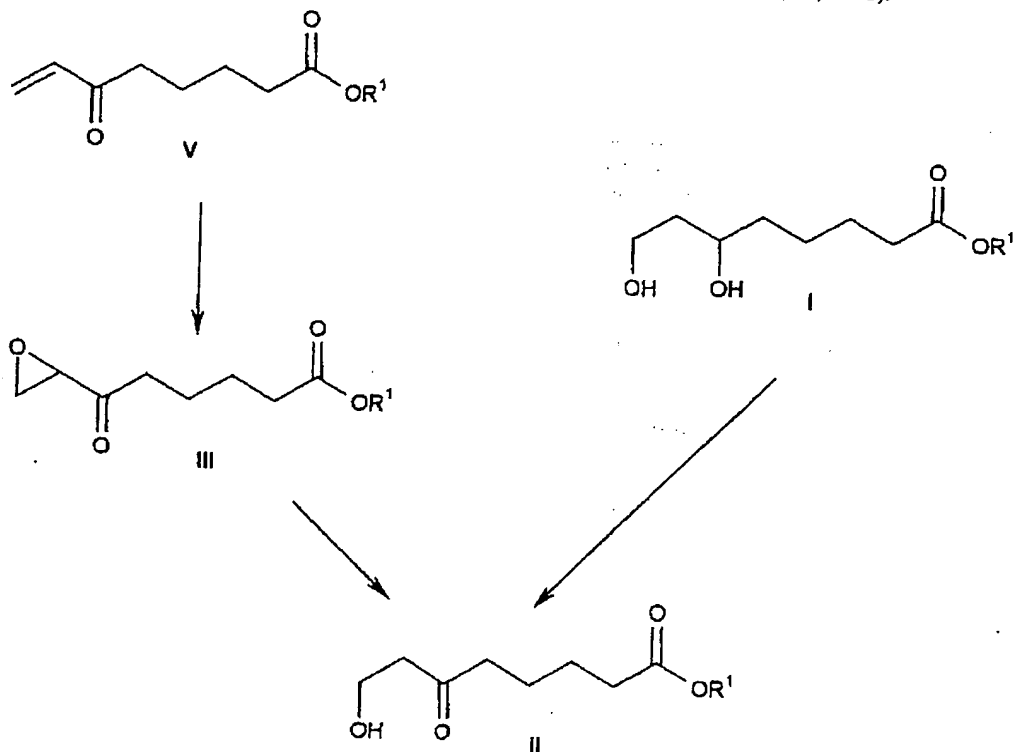
### Beschreibung der Erfindung

[0010] Erfindungsgemäß gelingt dies durch asymmetrische chemokatalytische Hydrierung von 8-Hydroxy-6-oxo-octansäureestern der Formel II, bei der  $R^1$  eine  $C_1$ - $C_{20}$ -Alkylgruppe,  $C_3$ - $C_{12}$ -Cycloalkylgruppe,  $C_7$ - $C_{12}$ -Aralkylgruppe oder eine ein- oder zweikernige Arylgruppe bezeichnet, in Gegenwart von Komplexen aus Ruthenium und optisch aktiven Phosphinen.

[0011] Die Verbindungen II sind neu und können durch selektive Hydrierung der 7,8-Epoxy-6-oxo-octansäureester III, vorzugsweise in Gegenwart von Platin-, Palladium- oder Nickel-Katalysatoren, gewonnen werden.

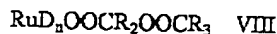
[0012] Die Herstellung der ebenfalls neuen 7,8-Epoxy-6-oxo-octansäureester III gelingt in hohen Ausbeuten durch Epoxidierung von 6-Oxo-7-octansäureestern der Formel V, vorzugsweise mittels Natriumpercarbonat in Methanol.

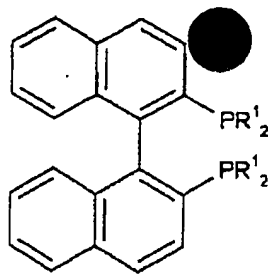
[0013] Die Verbindungen V sind bekannt und sind durch Eliminierung von Chlorwasserstoff aus 8-Chlor-6-oxo-octansäureestern, die als kostengünstige Ausgangsverbindungen für die kommerzielle Synthese von racemischer  $\alpha$ -Liponsäure verwendet werden, erhältlich (M. W. Bullock et al., J. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 1828).



[0014] Alternativ lassen sich racemische 6,8-Dihydroxyoctansäureester der Formel I durch regioselektive Oxydation der sekundären Hydroxygruppe, vorzugsweise mittels Natriumhypochlorit in Essigsäure, in Verbindungen der Formel II überführen. Die Herstellung von racemischen 6,8-Dihydroxyoctansäureestern der Formel I ist bekannt und kann u. a. ausgehend von Butadien und Essigsäure erfolgen (J. Tsuji et al., J. Org. Chem. 1978, 43, 3606).

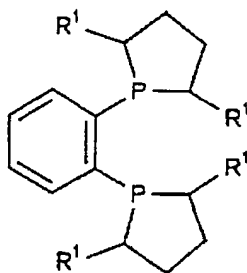
[0015] Von besonderem Interesse als Katalysatoren für die asymmetrische Hydrierung der Verbindungen II sind Ruthenium-Diphosphin-Komplexe. Als typisch aber nicht als Einschränkung seien die Rutheniumkomplexe der folgenden Formeln VI bis XII genannt:





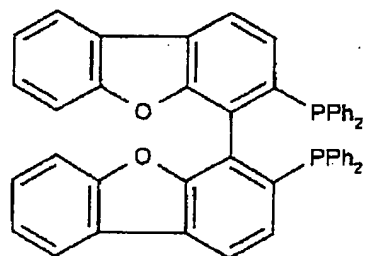
BINAP :  $R^1 = \text{Phenyl}$

Tolyl-BINAP :  $R^1 = p\text{-Tolyl}$

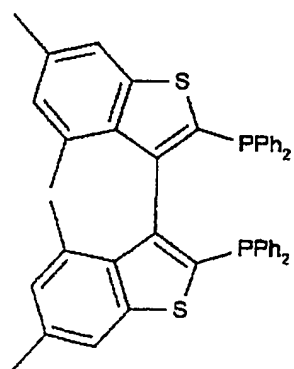


Me-DuPHOS :  $R^1 = \text{Me}$

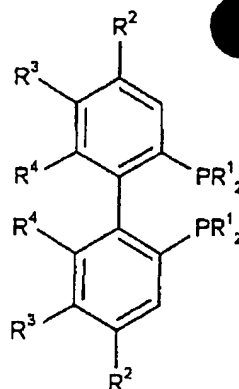
Et-DuPHOS :  $R^1 = \text{Et}$



BIBFUP



XIV



BIMOP :  $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = R^4 = \text{Me}$ ,  $R^3 = \text{OMe}$

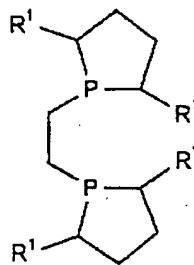
FUPMOP :  $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = R^4 = \text{CF}_3$ ,  $R^3 = \text{OMe}$

BIFUP :  $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = R^4 = \text{CF}_3$ ,  $R^3 = \text{H}$

BIPHEMP :  $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = R^3 = \text{H}$ ,  $R^4 = \text{Me}$

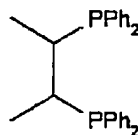
MeO-BIPHEP :  $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = R^3 = \text{H}$ ,  $R^4 = \text{OMe}$

BICHEP :  $R^1 = c\text{-C}_6\text{H}_{11}$ ,  $R^2 = R^3 = \text{H}$ ,  $R^4 = \text{Me}$



Me-BPE :  $R^1 = \text{Me}$

iPr-BPE :  $R^1 = i\text{Pr}$



CHIRAPHOS

[0019] Die oben der Einfachheit halber als racemische Strukturen aufgeführten Liganden sind in ihren enantiomerenreinen Formen bekannte Verbindungen (BINAP: R. Noyori et al., J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 7932; BIMOP, FUPMOP, BIFUP: M. Murata et al., Synlett 1991, 827; BIBHEMP: R. Schmid et al., Helv. Chim. Acta 1988, 71, 697; MeO-BIPHEP: R. Schmid et al., Helv. Chim. Acta 1991, 74, 370; BICHEP: A. Miyashita et al., Chem. Lett. 1989, 1849; DuPHOS: M. Burk et al., Organometallics 1990, 9, 2653; BPE: M. Burk et al., J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 4423; BIBFUP: EP 643065; CHIRAPHOS: B. Bosnich et al., J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 6262; XIV: WO 96/01831).

hielt nach Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/n-Hexan) 3,1 g (82%) (S)-6,8-Dihydroxyoctansäuremethylester mit einem Enantiomerenüberschuß von 96% (GC).

## Beispiel 5

[0032] Zu 16,6 g (87 mmol) 6,8-Dihydroxyoctansäuremethylester in 200 ml Eisessig wurden bei Raumtemperatur 100 ml wässrige Natriumhypochlorit-Lösung (10–13% aktives Chlor) über einen Zeitraum von 45 Minuten zutropft. Nach weiteren 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurden zur Vernichtung von überschüssigem Natriumhypochlorit 180 ml Isopropanol zugefügt und 10 Minuten gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch in 1200 ml Wasser gegeben und mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit kaltgesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Man erhielt 13,0 g (80%) 8-Hydroxy-6-oxo-octansäuremethylester.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 23.4, 25.3, 34.0, 42.8, 45.2, 51.7, 57.9, 174.1, 211.0$

## Beispiel 6

[0033] Ein 100 ml-Autoklav wurde unter Argon mit 9,4 g (50 mmol) 7,8-Epoxy-6-oxo-octansäuremethylester, mit 0,4 g Platin(IV)-oxid-Katalysator und mit 50 ml Ethylacetat beladen. Die Hydrierung wurde bei 20°C, einem konstanten Druck von 50 bar reinem  $\text{H}_2$  und unter intensivem Rühren 16 Stunden durchgeführt. Nach Beendigung der Reaktion wurde der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Man erhielt nach Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/n-Hexan) 6,3 g (67%) 8-Hydroxy-6-oxo-octansäuremethylester.

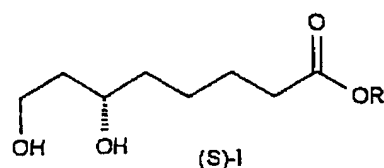
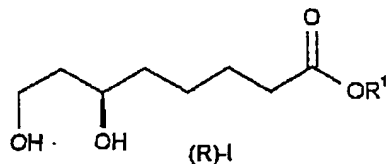
## Beispiel 7

[0034] Zu 13,9 g (82 mmol) 6-Oxo-7-octansäuremethylester in 210 ml Methanol wurden unter Rühren bei Raumtemperatur 39,1 g (250 mmol) Natriumpercarbonat in vier Portionen über einen Zeitraum von 2 Stunden zugegeben. Nach einer weiteren Stunde Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch in 1000 ml Wasser gegeben und mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Man erhielt 13,5 g (88%) 7,8-Epoxy-6-oxo-octansäuremethylester.

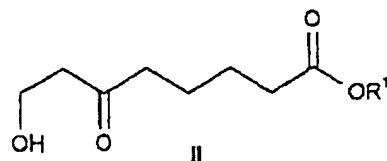
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.8, 23.2, 32.4, 41.5, 50.1, 57.4, 66.5, 172.5, 207.4$

## Patentansprüche

## 1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I

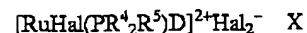
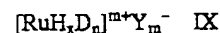
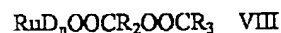
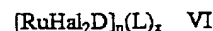


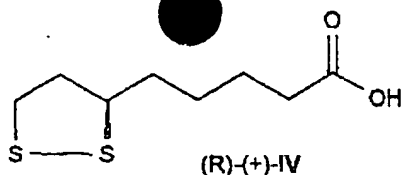
in der  $\text{R}^1$  eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{20}$ -Alkylgruppe,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_{12}$ -Cycloalkylgruppe,  $\text{C}_7$ - $\text{C}_{12}$ -Aralkylgruppe oder eine ein- oder zweiker- nige Arylgruppe bedeutet, **dadurch gekennzeichnet**, dass man ein Keton der Formel II



in der  $\text{R}^1$  die obige Bedeutung hat, asymmetrisch hydriert.

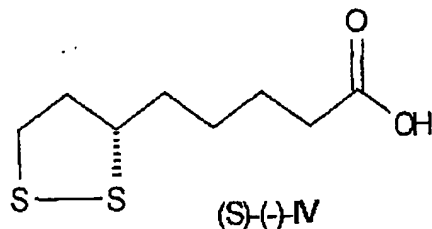
## 2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die asymmetrische Hydrierung in Gegenwart eines Ruthenium-Diphosphin-Komplexes der Formeln VI bis XII durchführt:



7. Verfahren zur Herstellung von (R)-(+)- $\alpha$ -Liponsäure der Formel (R)-(+)-IV

dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindungen II gemäß Anspruch 1 asymmetrisch zu den Verbindungen (S)-I hydriert und diese auf bekanntem Weg

- a) in organischer Lösung mit einem Sulfonsäurechlorid und einer tertiären Stickstoffbase in den Bissulfonsäureester von (S)-I überführt,
- b) die in Schritt a) erhaltene Verbindung in einem polaren Lösungsmittel mit Schwefel und einem Alkalimetallsulfid zum (R)-(+)- $\alpha$ -Liponsäureester umsetzt und
- c) dieser Ester gewünschtenfalls in die (R)-(+)- $\alpha$ -Liponsäure überführt wird.

8. Verfahren zur Herstellung von (S)-(-)- $\alpha$ -Liponsäure der Formel (S)-(-)-IV

dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindungen II gemäß Anspruch 1 asymmetrisch zu den Verbindungen (R)-I hydriert und diese auf bekanntem Weg

- a) in organischer Lösung mit einem Sulfonsäurechlorid und einer tertiären Stickstoffbase in den Bissulfonsäureester von (R)-I überführt,
- b) die in Schritt a) erhaltene Verbindung in einem polaren Lösungsmittel mit Schwefel und einem Alkalimetallsulfid zum (S)-(-)- $\alpha$ -Liponsäureester umsetzt und
- c) dieser Ester gewünschtenfalls in die (S)-(-)- $\alpha$ -Liponsäure überführt wird.